Aus der Inneren Abteilung des St. Joseph-Krankenhauses I, Berlin-Tempelhof
Chefarzt: Prof. Dr. Walinski

Untersuchungen über den Vitamin-C-Haushalt bei physikalischer Hyperthermie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

ALFONS WREDE

aus Nieder-Marsberg, Westf.

Tag der Promotion: 19. Februar 1941

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

M 414

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. L. Kreuz
Referent: Prof. Dr. Walinski
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

In zunehmendem Maße bedient sich die moderne Medizin zur Behandlung der verschiedensten Krankheiten mit gutem Erfolge der künstlichen Fiebererzeugung, die sich auf verschiedenem Wege erreichen läßt. Es besteht einmal die Möglichkeit, eine echte Infektionskrankheit durch Uebertragung lebender Krankheitserreger zu erzeugen, ein Vorgehen, das hauptsächlich mit Malaria bei der progressiven Paralyse geübt wird, oder man kann abgetötete Bakterien bzw. überhaupt artfremdes Eiweiß dem Körper einverleiben, wobei ebenfalls als Reaktion Fieber eintritt.

Einen anderen Weg beschritt im Jahre 1927 Walinski, als er auf physikalischem Wege durch Verabfolgung heißer Bäder künstlich Fieber erzeugte und dieses Gebiet der physikalischen Hyperthermie einer systematischen Untersuchung unterzog. Die physikalische Hyperthermie hat gegenüber der künstlichen Erzeugung von Infektionskrankheiten — wobei es sich praktisch eigentlich nur um Malaria und evtl. noch um Febris recurrens handelt — den Vorzug der Ungefährlichkeit und gegenüber der Fiebererzeugung durch abgetötete Bakterien bzw. artfremdes Eiweiß den Vorteil, daß man mit ihr die gewünschte Körpertemperatur mit Sicherheit erreichen, das Verfahren beliebig oft wiederholen und vor allem jederzeit auch unterbrechen kann. Von Gegnern der physikalischen Hyperthermie wird gelegentlich der Einwand erhoben, daß hierbei die Reaktion des Organismus nicht so intensiv sei wie bei infektiösem Fieber. Demgegenüber konnte Walinski in einer Reihe von Arbeiten nachweisen, daß die physikalische Hyperthermie ebenso wie das Infektionsfieber Acidose im Blut, Leukocytose, Blutzuckersteigerung, erhöhten Eiweißzerfall, Vermehrung der Aminosäuren im Liquor, Veränderung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des Cholesteringehaltes im Blut hervorruft.

In diesem Versuch wurde auch der Vitamin-C-Haushalt bei physikalischer Hyperthermie einer Untersuchung unterzogen und mit den bekannten Untersuchungen anderer Autoren über Vitamin-C-Haushalt bei Infektionsfieber verglichen. So berichtet Armentano, Schröder,

Thaddea, Wacholder-Hamel, Jezzler-Kapp-Ippen, Melzer-Nuss, Weigl, Behr über Vitamin-C bei infektiösem Fieber, Mutasoff bei natürlicher, Plaut-Bülow-Scheid und Mohr-Kühner bei künstlicher Malaria. Alle Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß ein erhöhter Vitamin-C-Verbrauch vorliegt. Ueber Vitamin-C-Haushalt bei physikalischer Hyperthermie liegen in dem mir zugänglichen Schrifttum nur zwei Arbeiten vor, und zwar von Kreyses, der bei fünf Patienten Mehrverbrauch von Vitamin-C während einer physikalischen Hyperthermie fand und von Curshmann, der dasselbe bei heißen See- und Moorbädern nachwies.

Untersuchungen derselben Art wurden im St.-Joseph-Krankenhaus, Berlin-Tempelhof, auf der Inneren Abteilung während der Hyperthermie-Behandlung nach Walinski vorgenommen.

Es handelte sich um insgesamt 46 Patienten, die in der Zeit von September 1938 bis Februar 1939 untersucht wurden. 28 Patienten wurden gebadet und mit Vitamin-C belastet; von diesen schieden zwei aus, weil sie die Diätvorschriften nicht befolgt hatten, ein Patient mußte während des Versuches in ein anderes Haus verlegt werden. Ohne Vitamin-C-Belastung, also im Leerversuch, wurde von sechs Patienten während der Hyperthermie die Vitamin-C-Ausscheidung untersucht, während der Rest der Versuchspersonen zur Kontrolle im Leer- oder Belastungsversuch untersucht wurde, aber keine Hyperthermie bekam. Eine eingehende Beschreibung der Methodik seiner Hyperthermie-Behandlung hat Walinski in der Medizin. Klinik 1928 Nr. 13 gegeben. Erwähnt sei nur, daß es sich um eine künstliche Erhöhung der Körpertemperatur im Bade handelt, die durch Packungen über mehrere Stunden beibehalten wird. Gleichzeitig wird Kochsalz intravenös gegeben.

Die Ascorbinsäure wurde in der Frühe um sechs Uhr nüchtern per os (Redoxon, Hoffmann-La-Roche) genommen, nachdem die Patienten vorher Urin gelassen hatten. Dieser Nachturin wurde nicht untersucht. Da die Patienten angehalten waren, den Urin bis 11 Uhr und dann wieder bis 16 Uhr zu verhalten, konnte er zu diesen Zeiten nach der von Tillmann angegebenen und von Jezzler und Niederberger verbesserten Methode sofort untersucht werden. Als Indikator diente Dichlorphenol-Indo-

phenol (Hoffmann - La-Roche), von dem eine Tablette in 30 ccm destillierten Wassers gelöst wurde, so daß bei der Reduktion 1 ccm der Lösung einem mgr. Ascorbinsäure entsprach. Die Lösung wurde zu jeder Untersuchung um 11 und 16 Uhr frisch angesetzt. Nach den Untersuchungen von Jezzler-Kapp ist mit Sicherheit anzunehmen, daß nach 10—12 Stunden sämtliche Ascorbinsäure ausgeschieden ist.

Vom frischen Urin wurden 2 ccm genommen, mit vier Tropfen Eisessig versetzt und aus einer Bürette solange Indikator zugetropft, bis die rosa Färbung eine halbe Minute anhielt. An der Bürette konnte der Verbrauch in mgr.% abgelesen werden.

Da die Patienten in der Packung stark schwitzten, lag es nahe, auch den Schweiß auf seine Reduktionskraft zu untersuchen, wozu bei fünf Patienten dreimal mittels Pipette die Schweißtropfen von Brust und Gesicht aufgesaugt wurden. Die Untersuchung ergab Werte von 0,4 bis 0,6 mgr.%, die konstant waren und gegenüber den hohen im Urin gefundenen Werten vernachlässigt werden konnten.

Zur Belastung wurde die von Jezzler-Kapp als optimale Dosis befundene Menge von 300 mgr pro die in der oben angegebenen Weise gereicht. Durch eine solch hohe Dosis konnte die geringe Zufuhr einer Vitamin-C-armen Nahrung außer Acht gelassen werden. Ueber Beschwerden nach Gabe der Dosis über längere Zeit im Sinne einer Ueberdosierung hat kein Patient geklagt. Während des Versuches wurde gewöhnliche Kost gegeben, doch war es den Versuchspersonen verboten, Obst in irgendeiner Form zu sich zu nehmen. Um Stoffwechselschwankungen durch erhöhte Tätigkeit auszuschalten, lagen die Patienten zu Bett.

Es wurde darauf geachtet, daß sich unter den belasteten Personen keine Erkrankungen des Magen - Darmtraktus befanden, so daß anzunehmen ist, daß die per os applizierte Dosis voll und ganz vom Organismus aufgenommen wurde. Die Versuchspersonen wurden gewöhnlich jeden zweiten Tag vor 11 Uhr gebadet. Ergaben sich aber durch Aufeinanderfolgen von Sonn- und Feiertagen oder Menses mehrere fieberfreie Tage hintereinander, so trat die Wirkung der Bäder noch deutlicher in Erscheinung, das heißt die Schwankungen in der Ascorbinsäure - Aus-

scheidung fielen fort und die Ausscheidung stieg wie bei Patienten ohne Hyperthermie sehr hoch.

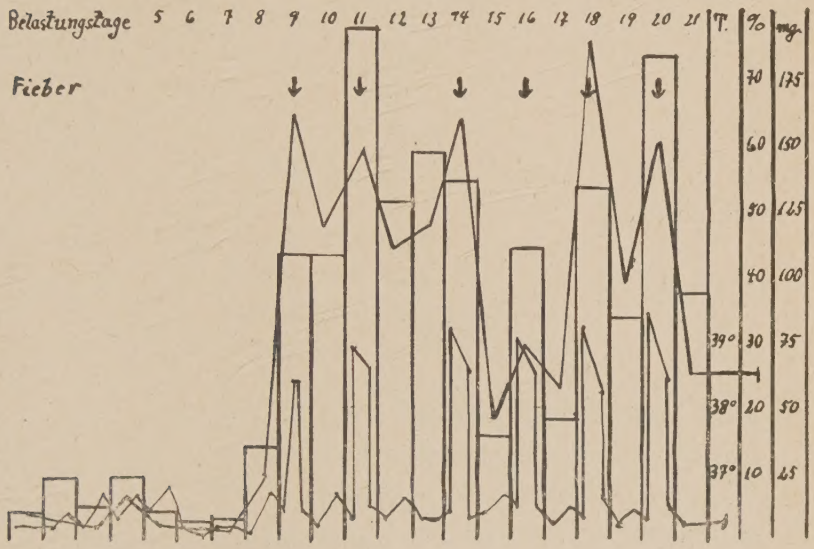
Bei sechs unbelasteten Patienten wurde während der Hyperthermie der Reduktionswert im Harn bestimmt und an den Badetagen durch den konzentrierteren Urin eine Schwankung im Sinne einer Erhöhung des Reduktionswertes festgestellt. Vierzehn Tage nach dem letzten Bad zeigte sich im Vergleich zu dem Befund vor dem ersten Bad ein geringerer Reduktionswert. Bei Kontrollpersonen ohne Hyperthermie traten jedoch ebenfalls Schwankungen in der Ausscheidung auf. Außerdem bilden die übrigen Stoffe im Harn, die ebenfalls reduzieren können, bei den relativ kleinen Vitamin-C-Mengen große Störungsfaktoren.

Da der Leerversuch kein klares Bild von Verbrauch und Ausscheidung geben kann, wurde zum Belastungsversuch übergegangen. In der ersten Gruppe (Tabelle I) sind Patienten erfaßt, bei denen Sättigung mit Vitamin-C eingetreten ist, bevor mit Hyperthermie begonnen wurde, während in der zweiten Abteilung (Tabelle II) die Hyperthermie vor der Sättigung bzw. mit der ersten Belastung gegeben wurde.

Die graphische Darstellung der Untersuchungsergebnisse gibt ein anschauliches Bild. Die Säulen geben die Tagesausscheidungen in mgr an, während die Kurve den Durchschnittsgehalt des Urins an Vitamin-C in mgr% wiedergibt. Es wurden sowohl die Gesamtausscheidung als auch der Reduktionswert gleichzeitig dargestellt, da eine isolierte Betrachtung der beiden Faktoren zu einseitigen Ergebnissen führen würde. Am Fuße des Bildes sind außerdem die Temperaturen aufgezeichnet, und zwar an den Badetagen 1. die Morgentemperatur, 2. die Höchsttemperatur im Bad, 3. die Temperatur, die der Patient unmittelbar vor der Entfernung der Packung aufweist, 4. das Ergebnis der üblichen Abendmessung. Die Dauer einer Packung betrug nach dem ersten Bade dreiviertel Stunde und nach den späteren Bädern eine Stunde.

Die %-Gehaltkurve zeigte ein regelmäßiges Auf- und Absteigen, ihre höchsten Werte liegen an den Hyperthermietagen, an denen als Folge der starken Schweißabsonderung die Urinmenge bei vielen Patienten verringert war, obwohl gerade dann während der Packung 1—1,5 l heißer Tee zugeführt wurde. An den badefreien Tagen

war die Urinmenge normal, der mgr% Gehalt an Ascorbinsäure jedoch geringer und infolgedessen auch die Gesamtausscheidung von Vitamin-C an diesen Tagen gegenüber den Fiebertagen vermindert. Diese Retention von Vitamin-C läßt sich wohl so erklären, daß der Körper, der am Fiebertag viel Vitamin-C ausgeschieden hat, diesen Verlust am fieberfreien Tage einzusparen sucht, um einer Vitamin-C-Verarmung vorzubeugen. Zu erwähnen ist noch, daß die Höhe der Ascorbinsäure-Ausscheidung sowohl von der Anzahl der Bäder als auch von deren Temperatur abhängig ist.



Wie sich die Ausscheidungsschwankungen im Vitamin-C-Haushalt im Laufe der gesamten Untersuchungen auswirkten, geht aus den Tabellen hervor.

Fall	Diagnose	A	B	C	D
1	Chron. Polyarthr. rheum.	28	8	9	170
2	„ „	34	8	8	146
3	„ „	31	9	7	170
4	„ „	24	8	7	197
5	„ „	25	9	7	156
6	„ „	21	7	6	140
7	„ „	23	8	6	160
8	„ „	20	8	5	146
9	„ „	20	7	5	109
10	„ „	22	10	5	143
11	„ „	27	14	5	147
12	Ischialg.	20	6	6	174
13	„	19	9	4	102
14	Myalgien	21	6	5	186

Tabelle I.

A : Anzahl der Belastungstage.

B : Tag der eingetretenen Sättigung.

C : Anzahl der Bäder nach Sättigung.

D : Durchschnittliche Ausscheidung von Ascorbinsäure nach erfolgter Sättigung und Hyperthermie in mgr.

Die Tabelle I führt 14 Patienten auf, die mit Vitamin-C gesättigt sind, d. h. sie schieden über die Hälfte der zugeführten Belastungsmenge wieder aus. Dies war meist am 8. Tage der Fall; am Tage nach erfolgter Sättigung wurde mit der Hyperthermie begonnen, aber die gleiche Belastung beibehalten. Durchschnittlich wurden sechs bis sieben Bäder in 16 Tagen gegeben; die Tagesausscheidung lag in dieser Zeit bei 154 mgr. Bei einer Zufuhr von täglich 300 mgr reiner Ascorbinsäure lag dieser Wert aber weit unter dem Normalen, wenn man den Tagesverbrauch mit 30—60 mgr. nach Rietschel sogar nur mit 10—15 mgr annimmt.

Fall	Diagnose	A	B	C	D	E
1	Chron. Polyarthr. rheum.	21	2	6	7	150
2	„ „	20	1	5	7	135
3	„ „	20	1	4	7	166
4	„ „	25	3	16	4	131
5	„ „	20	5	14	1	146
6	Ischialg.	22	3	5	6	191
7	„	21	1	11	5	116
8	Ischias neuritis	25	5	19	2	115
9	Myalgien	24	3	13	3	153
10	Lues cer.	20	3	10	5	145
11	M.Skler.	19	1	10	4	174

Tabelle II.

A : Anzahl der Belastungstage.
B : Anzahl der Bäder vor Eintritt der Sättigung.
C : Tag der eingetretenen Sättigung.
D : Anzahl der Bäder nach Sättigung.
E : Durchschnittliche Ausscheidung von Ascorbinsäure nach erfolgter Sättigung und Hyperthermie in mgr.

In der Gruppe II lag die durchschnittliche Tagesausscheidung ebenfalls bei 156 mgr, dagegen war die Sättigungszeit deutlich verlängert, und zwar bei den Patienten am meisten, die die größte Anzahl von Bädern vor der Sättigung bekommen hatten.

Die durchschnittliche Sättigungszeit ist sicherlich länger als die aus der Tabelle II errechnete Zeit von zehn Tagen, die durch die Fälle 1, 2, 3 und 6 wesentlich beeinflußt ist. Diese Patienten hatten vor Versuchsbeginn regelmäßig reichlich Obst zu sich genommen, wodurch eine sehr schnelle Vitamin-C-Sättigung herbeigeführt wurde.

Neben den Urinuntersuchungen wurden noch einige Blutuntersuchungen zur Feststellung des Vitamin-C-Spiegels vorgenommen, wobei nach der von Plaut-

Bülow angegebenen Methode gearbeitet wurde. Bei drei Versuchspersonen betrugen die gefundenen Werte vor der Hyperthermie 0,4, 0,6, 0,6 mgr%; bei einer Person nach dem zweiten Bad 0,8 mgr%. Diese Patienten waren nicht belastet worden.

Zusammenfassung.

Im Leerversuch wurde bei physikalischer Hyperthermie an den Fiebertagen eine Erhöhung des mgr%-Gehaltes an Ascorbinsäure im Urin festgestellt. Aus diesen Ergebnissen konnten keine Folgerungen gezogen werden.

Bei der Belastungsprobe zeigte der Harn an Fiebertagen durch die erhöhte Konzentration des Urins eine größere Reduktionskraft als an fieberfreien Tagen. In den auf Fieber folgenden Tagen zeigte sich eine deutliche Retention von Vitamin-C. Durch die Hyperthermie wurde wie bei einer natürlichen Infektionskrankheit die Sättigungszeit verlängert und die Ausscheidung bei Belastung verringert.

Die Hyperthermie-Patienten fühlten sich im Gegensatz zu nicht fiebernden Patienten selbst bei einer Belastung von 300 mgr reiner Ascorbinsäure bis zu 34 Tagen sehr wohl. Eine Steigerung der Diurese wurde wohl infolge der starken Schweißabsonderung nicht beobachtet.

Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß der Organismus bei physikalischer Hyperthermie in gleicher Weise wie bei natürlichem Infektionsfieber einen erhöhten Bedarf an Vitamin-C hat.

Herrn Professor Dr. Walinski möchte ich an dieser Stelle für die Ueberlassung des Themas, für die freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit und die liebenswürdige Uebernahme des Referates meinen ergebensten Dank aussprechen.

Literatur.

Abbasy-Leslie-Harris: Lancet 1937, I. S. 177 und 181.

Armentano: Z. klin. Med. 1936, Bd. 129.

Behr: Beitr. Klin. Tbc. 1937, Bd. 90.

Curshmann: Dtsch. med. Wschr. 1939, S. 447.

Drigalski: Klin. Wschr. 1935, S. 338.

Gabbe: Klin. Wschr. 1934, S. 1389; 1936, S. 292; 1937, S. 447.

Gäthgens: Klin. Wschr. 1938, S. 724.

Jezzler-Kapp: Z. klin. Med. 1936, Bd. 130; 1938, Bd. 133.

Jezzler-Niederberger: Klin. Wschr. 1936, S. 710.

Kreyes: Derm. Wschr. 1938, Nr. 46.

Melzer-Nuss: Med. Welt 1938, S. 164.

Mohr-Kühner: Med. Welt 1939, S. 111.

Plaut-Bülow: Z. Neur. 1936, Bd. 154; 1935, Bd. 152; Hoppe Seylers 1935, Bd. 236; Klin. Wschr. 1935, S. 1318.

Rietschel: Dtsch. med. Wschr. 1938, Nr. 39; Münch. med. Wschr. 1939, Nr. 21.

Schröder: Klin. Wschr. 1935, S. 484.

Thaddea-Hofmeister: Z. klin. Med. 1937, S. 379.

Tillmann: Biochem. Z. Bd. 250, S. 312.

Wacholder-Hamel: Kl. Wschr. 1937, S. 10; 1107; 1140.

Walinski: Med. Klin. 1928, Nr. 13; Zentr. innere Med. 1937, Nr. 29; Dtsch. med. Wschr. 1938, S. 369.

Walinski-Blaisch: Dtsch. med. Wschr. 1939, S. 717.

Weigl: Z. exp. Med. 1937, Bd. 101, S. 622.

Widenbauer: Kl. Wschr. 1936, S. 94.

Lebenslauf.

Am 5. August 1914 wurde ich als Sohn des Fabrikbesitzers Josef Anton W r e d e und seiner Ehefrau Gertrud geb. Stoffels in Nieder-Marsberg (Westfalen) geboren. Ich bin arischer Abstammung. Die Reifeprüfung legte ich am 20. Februar 1934 an dem humanistischen Gymnasium zu Warburg ab. Nach der Dienstzeit im Arbeitsdienst begann ich mein medizinisches Studium an der Universität in Bonn, wo ich drei Semester immatrikuliert blieb. Im November 1935 trat ich in die Wehrmacht ein und studierte als San.-Offz.-Anwärter im 4. und 5. Semester in Berlin, im 6. Sem. in Würzburg, im 7. Sem. in Münster, im 8. Sem. in Köln und im 9. und 10. Sem. wieder in Berlin, wo ich am 14. Juli 1939 mein Staatsexamen begann. Meine Bestallung als Arzt erhielt ich am 6. September 1939.